

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

## ⑪公開特許公報(A)

昭54—73737

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>  
C 07 C 87/60  
C 07 C 85/04 //  
C 07 C 101/447

識別記号 ⑥日本分類  
16 C 32  
16 C 64

⑦内整理番号 ⑧公開 昭和54年(1979)6月13日  
7118-4H 発明の数 3  
7118-4H 審査請求 未請求  
7330-4H  
(全 6 頁)

⑨置換ジフェニルアミン及びその製造方法  
⑩特 願 昭52—136915  
⑪出 願 昭52(1977)11月15日  
⑫発明者 橋場功  
船橋市坪井町722番地 日産化  
学工業株式会社中央研究所内  
同 安藤由美子  
船橋市坪井町722番地 日産化  
学工業株式会社中央研究所内  
同 河上郁夫  
船橋市坪井町722番地 日産化  
学工業株式会社中央研究所内

⑬発明者 追田良三  
船橋市坪井町722番地 日産化  
学工業株式会社中央研究所内  
同 永野和夫  
船橋市坪井町722番地 日産化  
学工業株式会社中央研究所内  
同 森俊樹  
船橋市坪井町722番地 日産化  
学工業株式会社中央研究所内  
⑭出願人 日産化学工業株式会社  
東京都千代田区神田錦町3丁目  
7番地1

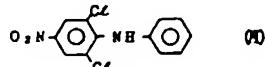
## 明細書

## 1 発明の名称

置換ジフェニルアミン及びその製造方法

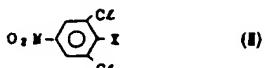
## 2 特許請求の範囲

## (1) 式



で示される化合物

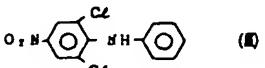
## (2) 式



(ただし I : Cl, BrあるいはI基)

で示される化合物及びアニリンを反応させて

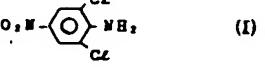
## 式



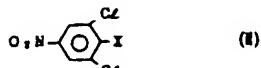
で示される化合物を得ることを特徴とする置

換ジフェニルアミンの製造方法

## (4) 式

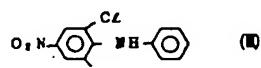


で示される化合物をジアゾ化してジアゾニウム塩とした後ハロゲン置換反応を行つて式



(ただし I : Cl, BrあるいはI基)

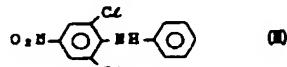
で示される化合物とし、これとアニリンを反応させて式



で示される化合物を得ることを特徴とする置換ジフェニルアミンの製造方法

## 3 発明の詳細な説明

本発明は置換ジフェニルアミンすなわち次式で示されるよりジクロル-4-ニトロジフェニルアミン(IV)



とその製造に関するものである。

この新規化合物であるヨウ-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン(Ⅳ)の物理値は次の通りである。

沸点 180~188°C/0.7mmHg

融点 112~113°C

赤外吸収スペクトル( $\text{cm}^{-1}$ )

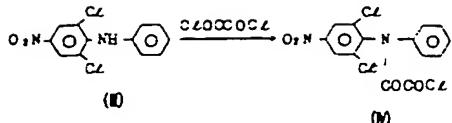
3340, 3080, 1592, 1572, 1525,  
1500, 1455, 1328, 1303, 1140,  
798, 748, 733, 684, 673

ヨウ-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン(Ⅳ)はO-(ヨウ-ジクロルアニリニエフェニル酢酸)の中間体として有用な化合物である。

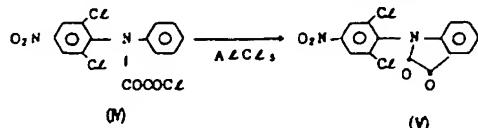
すなわちO-(ヨウ-ジクロルアニリノフエニル酢酸)のナトリウム塩は“ジクロロエナツクナトリウム”的一般名で消炎・鎮痛等の優れた薬理作用を有する医薬品としてよく知られている。

#### 本発明の

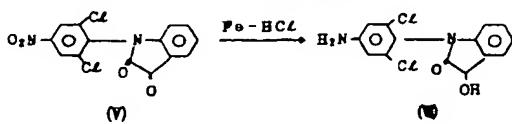
ヨウ-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン(Ⅳ)はオキサリルクロライトと反応させ



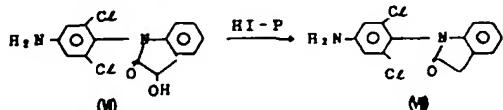
塩化アルミニウムのような触媒を使用してフリーテル・クラフツ(Friedel-Crafts)反応を行つてO-(ヨウ-ジクロル-4-ニトロフェニル)イントリシン-ユコ-ジオン(Ⅵ)を得る。



このO-(ヨウ-ジクロル-4-ニトロフェニル)イントリシン-ユコ-ジオン(Ⅵ)はベシヤン(Bechamp)還元のようない還元によりO-(4-アミノ-ヨウ-ジクロルフエニル)-3-ヒドロキシ-インドリノン-2(Ⅶ)を経て

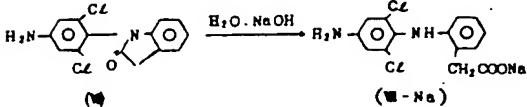


更にヨウ化水素酸と赤リンとの還元によりO-(4-アミノ-ヨウ-ジクロルフエニル)インドリノン(Ⅷ)とする。

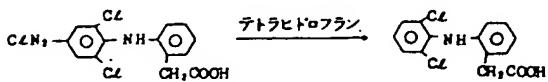
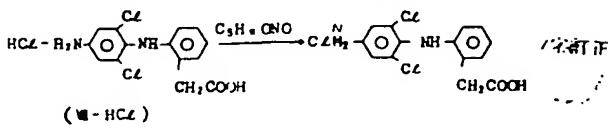


或はO-(ヨウ-ジクロル-4-ニトロフェニル)イントリシン-ユコ-ジオン(Ⅵ)にヨウ化水素酸と赤リンを直接反応させることにより、O-(4-アミノ-ヨウ-ジクロルフエニル)-3-ヒドロキシ-インドリノン-2(Ⅶ)を経ないでO-(4-アミノ-ヨウ-ジクロルフエニル)インドリノン(Ⅷ)を得ることも出来る。

O-(4-アミノ-ヨウ-ジクロルフエニル)インドリノン(Ⅷ)はアルカリ、例として水酸化ナトリウムで加水分解することによりO-(4-アミノ-ヨウ-ジクロルアニリノ)フエニル酢酸のナトリウム塩とし



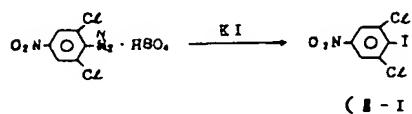
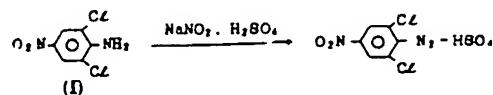
このO-(4-アミノ-ヨウ-ジクロルアニリノ)フエニル酢酸(Ⅷ)のナトリウム塩は無機酸、例として塩酸で塩酸塩とし亜硝酸アルキルとの反応によつてジアゾニウム塩とし、ホルマリン-水酸化ナトリウム、テトラヒドロフランのような還元剤によつて、O-(4-アミノ-ヨウ-ジクロルアニリノ)フエニル酢酸とするものである。



#### 本発明の

ヨウ-ジクロル-4-ニトロジフェニルアミン(Ⅳ)の製造は原料としてアゾ系分散染料の中間体

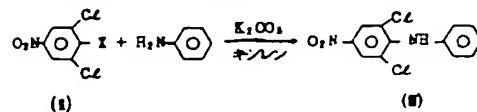
として工業的に使用されている安価なユム-ジクロル-4-ニトロアニリン(I)のアミノ基をジアゾ化しザンドマイヤー(Sandmeyer)反応等のジアソニウム塩をハロゲン基に置換する反応によりユム-ジクロル-4-ニトロハロゼン(II)。例としてユム-ジクロル-4-ニトロ-ヨードベンゼン(II-I)とする。



また同様に臭化銅或は塩化銅との反応によりユム-ジクロル-4-ニトロ-ブロムベンゼン(II-Br)或はユム-トリクロル-4-ニトロベンゼン(II-Cl)を得られる。

このユム-ジクロル-4-ニトロ-ハロベンゼン(II)を通刺、2-2.0モルのアニリン及び炭酸アルカリ金属を通常温度/50~200°C.

時間は濃度によつてかなり異なるが8~20時間、キシレンのような反応生成水の分離に好適な不活性溶剤を添加して行われる。



(ただしXはI, Br, Cl基)

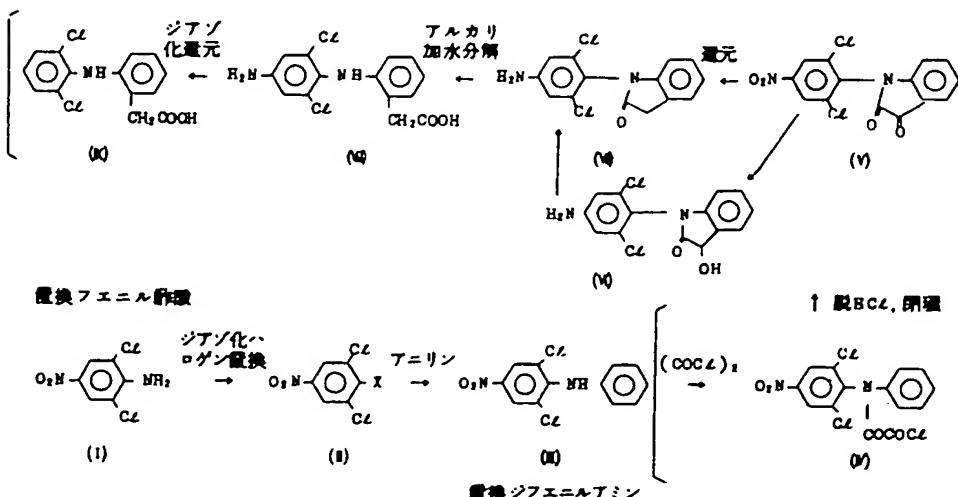
この反応に於てXの種類の影響がかなりあり、ヨウ素の場合は塩素のものに比較してかなり早くなる傾向がある。

反応生成物は過剰のアニリンと溶剤を減圧下に留去し、目的化合物と無機塩類とを芳香族炭化水素系溶剤と水で抽出分離し、芳香族炭化水素系溶液を減圧濃縮し、減圧蒸留とエタノールによる再結晶を行うことによりユム-ジクロル-4-ニトロ-ジフェニルアミンが得られる。

次に実施例に於てユム-ジクロル-4-ニトロ-ジフェニルアミンの製造方法と参考例に於て本化合物から0-(ユム-ジクロル-アニリノ)フェニル酢酸の製造方法を明らかにする。

本願発明の置換ジフェニルアミンの製法とその関連反応を次に図示する。

### 参考例



実施例 1 (a) エーテルベンゼン (I - I) の合成

濃硫酸 300 ml 及び硝酸ナトリウム 25 g  
(0.56 mole) を加えた後で IC 保ちつつ、エーテルベンゼン (I) (東京化成製品) 103.5 g を濃硫酸 300 ml 溶した液を滴下してさらにこの硫酸液を IC 保ち硫酸  
リウム 200 g を幾々に加えて行く。

この反応液を約 24 時間水に注ぎ、戻過し、戻過液にヨウ化カリ 100 g と水 300 ml の溶液を 30 分間で添加する。

ベンゼンで抽出し、ベンゼン層をナオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、ベンゼン層を濃縮してエーテルベンゼン (I) の粗品を得た。

収率 91%

得られた化合物の IR 吸収の (ピーク) は次の如くである。

1520, 1505, 1367, 1333, 1160, 1114, 909.

特開昭54-73737.4  
153, 804, 753, 733, 673, 473 ( $\text{cm}^{-1}$ )

物性値 mp 130 ~ 131 °C

(b) エーテルトリクロム - 3 - ニトロベンゼン (I - C6) の合成

実施例 1 (a) とほぼ同様に濃硫酸、硝酸ナトリウム及びエーテルベンゼン (I) を反応させ、更に塩化銅を反応させてエーテルトリクロム - 3 - ニトロベンゼンを得た。

収率 79%

得られた化合物の IR 吸収の (ピーク) は次の如くである。

3050, 1527, 1508, 1402, 1380, 1337, 1167,  
1020, 902, 888, 810, 763, 733, 683, 582 ( $\text{cm}^{-1}$ )

物性値 mp 69 ~ 70 °C

実施例 2 (エーテルアミン (II) の合成)

エーテルベンゼン (I) 62.6 g, アニリン 300 g, キシレン 40 g 及び炭酸カリウム 16 g の混合物を 170 °C に保ち、反応によって生成する水を分離しながら

3 時間還流した後さらに 16 g の炭酸カリウムを加えて 3 時間還流した。

反応終了後減圧蒸留によりキシレンとアニリンを留去し、トルエンと水で抽出し、トルエン層を濃縮し、減圧蒸留 (160 ~ 188 °C / 0.7 mmHg) し更にエタノールで再結晶させた。

収率 91%

物性 mp 112 ~ 113 °C

bp 180 ~ 188 °C / 0.7 mmHg

IR 吸収の ピーク ( $\text{cm}^{-1}$ ) は次の如くである。

3340, 3080, 1592, 1572, 1525, 1300, 1453,  
1328, 1303, 1140, 798, 748, 733, 684, 473

参考例 1 (I - (エーテルベンゼン - 3 - ニトロフェニル) - インドリン - 2 - ジオニン (IV) の合成)

エーテルベンゼン (I) 52.9 (0.2 mole) をオキサリルクロライド 25.0 g に溶解させ、室温で 24 時間、更に還流状態に 2 時間反応させた後、減圧下に過剰のオキサリルクロライドを留去して粘稠液体を得た。

これにテトラクロルエタン 30 ml と塩化アルミニウム 50 g を加え、夜室温で反応させた後、水水に注ぎ、クロロホルム 1000 ml で抽出し溶液を留去した後、トルエンで再結晶を行つた。

収率 90%

得られた化合物 (IV) の IR 吸収の (ピーク) は次の如くである。

3100, 1737, 1737, 1612, 1548, 1488, 1470,  
1392, 1362, 1348, 1303, 1190, 1143, 1092  
885, 842, 816, 749, 738, 460 ( $\text{cm}^{-1}$ )

物性 mp 216 ~ 217 °C

参考例 2 (I - (エーテルアミン - 3 - ニトロフェニル) - インドリン - 2 - ジオニン (V) の合成)

I - (エーテルベンゼン - 3 - ニトロフェニル) - インドリン - 2 - ジオニン (IV) 50 g、赤リン 90 g、37.5 g ヨウ化水素酸 300 ml、水 300 ml 及びキシレン 300 ml を還流状態で 16 時間反応させた後、減圧下にヨウ化水素酸とキシレンを留去し生成物をアルカリ性としベンゼンで

抽出し抽出液を濃縮し、ベンゼンで再結晶し、  
ノ-(4-アミノ-2-ジクロルフェニル)イ  
ンドリノン<sup>15</sup>を得た。

収率 73%

この化合物のIR吸収(ピーカ)は次の如くである。

3430, 3330, 1700, 1615, 1600, 1500, 1455,  
1376, 1305, 1292, 1268, 1198, 1178, 1076,  
810, 750, 637, 557 ( $\text{cm}^{-1}$ )

物性 mp 202~210°C

参考例4 <sup>16</sup> [ノ-(4-アミノ-2-ジクロルフェニル)インドリ  
ノン<sup>16</sup>の合成]

ノ-(2,4-ジクロル-4-ニトロフェニル)  
インドリン-2-ヨウ化銀(IV)1.4g, 鉄粉6g,  
エタノール100mL及び水100mLの混合物に塩酸  
0.2Mを加え、還流状態で8時間反応させた。  
生成物を熱時汎過を行い、汎液を濃縮し、ノ-(  
4-アミノ-2-ジクロルフェニル)-  
ヒドロキシ-インドリノン-2-OHを得た。

1376, 1305, 1292, 1268, 1198, 1178, 1076,  
810, 750, 637, 557

物性 mp 203~210°C

参考例5 <sup>17</sup> [ノ-(4-アミノ-2-ジクロルアニリノ)フェニル酢酸<sup>17</sup>  
の合成]

ノ-(4-アミノ-2-ジクロルフェニル)  
インドリノン1.0g, 水酸化ナトリウム20  
g, 水100mL及びエタノール100mLの混合  
物を還流状態で8時間反応させた。

反応生成物は脱脂し、メタノール溶液として、  
クロマト(TLC)分離してノ-(4-アミノ-  
2-ジクロルアニリノ)フェニル酢酸のナ  
トリウム塩を得た。この化合物の主なIR吸収の  
ピーカ( $\text{cm}^{-1}$ )は次の如くである。

3370, 2920, 1700, 1615, 1602, 1588, 1500,  
1482, 1382, 1270, 1250, 1068, 837, 800,  
768, 618

参考例6 <sup>18</sup> [ノ-(2-ジクロルアニリノ)  
フェニル酢酸<sup>18</sup>の合成]

### 収率 定量的

この化合物の主なIR吸収のピーカ( $\text{cm}^{-1}$ )は次  
の如くである。

3430, 3330, 1725, 1615, 1602, 1502, 1468,  
1180, 1062, 843, 813, 752

ここで得られたノ-(4-アミノ-2-ジクロルフェニル)-  
ヒドロキシ-インドリノン-2-OH, 赤リン1g, 5%ヨウ化水素  
酸15mL及び水4mLの混合物を還流状態で10  
時間反応させた。

反応終了後、減圧下にヨウ化水素酸を留去し、  
冷却し、5%水酸化ナトリウムとベンゼンで抽  
出、ベンゼン層は汎過し、水洗し、乾燥した後  
アセトン:ヘキサン(1:1)でクロマト(T  
LC)分離を行つてノ-(4-アミノ-2-  
ジクロルフェニル)インドリノン<sup>18</sup>を得た。

収率 80%

この化合物の主なIR吸収のピーカ( $\text{cm}^{-1}$ )は  
次の如くである。

3430, 3330, 1700, 1615, 1600, 1500, 1468,

(b) 亜硝酸アーマニル <sup>19</sup> 20gにテトラヒドロフラン  
20mLを加えて還流し、ノ-(4-アミノ-  
2-ジクロルアニリノ)フェニル酢酸のナ  
トリウム塩100gとテトラヒドロフラン50  
mLの溶液を2時間にわたり滴下した。  
滴下後、さらに2時間還流を続けて反応を停  
止した。

減圧下に溶液と未反応の亜硝酸アーマニルを留去 <sup>20</sup> し、  
残留物を水80mLとエーテル100mLの  
混合物に溶解し、pH5.0とする。エーテル層  
を分取する。さらにエーテル層に水酸化ナト  
リウム10gを水80mLに溶解して加え水層  
を分取する。さらに水層をpH5.0に調節し析  
出した固体をエーテルで抽出して濃縮乾固す  
る。

メタノールを展開溶媒として薄層クロマトに  
より分取を行い2kgの粉末を得た。

このもののIR, NMR及び融点は別法で合成し  
たノ-(2-ジクロルアニリノ)フェニル  
酢酸のものと一致した。

取扱 504

(b) 亜硝酸アルミニウムの代りに亜硝酸エチル  
40gを使用して、同様の反応処理を行い。  
オクタノ-2-(2-ジクロルアニリノ)  
フェニル酢酸の粉末を得た。

取扱 505

前記、(a)(b)の方法で得たこの化合物の主な IR  
吸収のピーク( $\text{cm}^{-1}$ )は次の如くである。

3410, 3300, 2920, 1683, 1500, 1460, 1316,  
1298, 1277, 1155, 933, 760, 738

特許出願人 日產化学工業株式会社

**SHUSAKU YAMAMOTO**

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

Laid-Open Publication Date: June 13, 1979

Application No. 52-136915

Filing Date: November 15, 1977

Inventors: I. Hashiba et al.

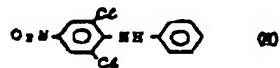
Applicant: Nissan Chemical Industries, LTD.

**SPECIFICATION****1. Title of the Invention**

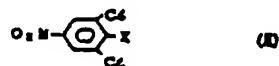
**SUBSTITUTED DIPHENYLAMINE AND A METHOD FOR PRODUCING  
THE SAME**

**2. Claims**

(1) A compound represented by a formula:

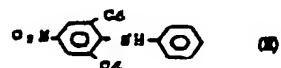


(2) A method for producing substituted diphenylamine, wherein a compound represented by formula:



(herein, X: Cl, Br or I group)

is reacted with aniline to obtain a compound represented by a formula:

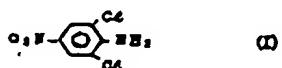


## SHUSAKU YAMAMOTO

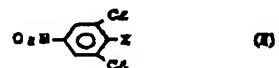
Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

(3) A method for producing substituted diphenylamine, wherein a compound represented by a formula:

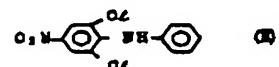


is diazotized to obtain a diazonium salt, then halogen substitution reaction is performed to obtain a compound represented by a formula:



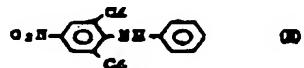
(herein, X: Cl, Br or I group)

the obtained formula compound is reacted with aniline to obtain a compound represented by a formula:



### 3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a substituted diphenylamine, i.e., 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) represented by the following formula:



and the method for producing the same.

Values representing properties of this novel compound, 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III), are as follow.

Boiling point 180-188°C/0.7 mm Hg

Melting point 112-113°C

Infrared absorption spectrum (cm<sup>-1</sup>)

3340, 3080, 1592, 1572, 1525,

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

1500, 1455, 1328, 1303, 1140,  
798, 748, 733, 684, 475

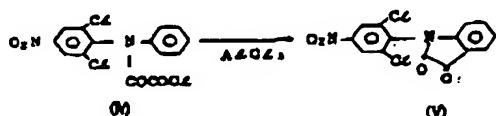
2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) is a compound used for an intermediate of o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid (k).

In other words, sodium salt of o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid (k) is well-known as a medicine having superior pharmacological effects such as an antiphlogistic effect, an analgesic effect and the like, under the generic name of "diclofenac sodium".

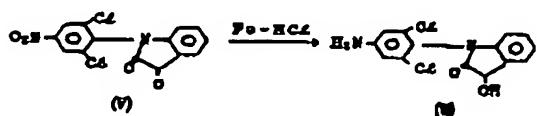
2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) of the present invention is reacted with oxalyl chloride.



A catalyst such as aluminum chloride is used to perform Friedel Crafts reaction to obtain 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V) is obtained.



1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V) is reduced by reduction such as Bechamp reduction to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)-3-hydroxy-indolinone-2 (VI).

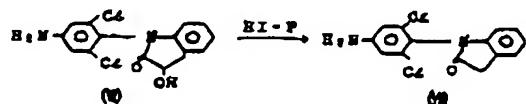


SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

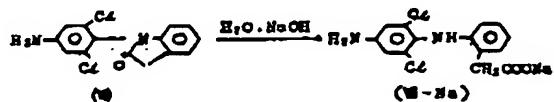
Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

By further reduction with hydriodic acid and red phosphorus, 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII) is obtained.

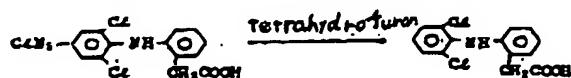
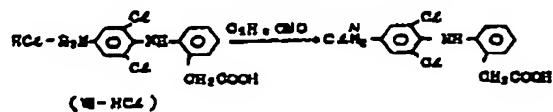


Alternatively, by directly reacting the hydriodic acid and red phosphorus with 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V), with no necessity to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)-3-hydroxy-indolinone-2 (VI), 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII) can be obtained.

1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII) is hydrolyzed by an alkali, for example, sodium hydroxide to obtain sodium salt of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid (VIII).



When this sodium salt of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid (VIII) is reacted with inorganic acid, for example, hydrochloric acid, hydrochloride is obtained. By reaction with alkyl nitrite, diazonium salt is obtained. By a reduction agent such as formalin-sodium hydroxide, tetrahydrofuran, o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid is obtained.

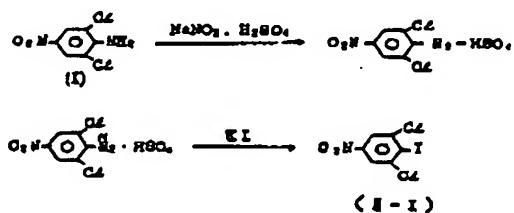


## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

For producing 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) of the present invention, inexpensive 2,6-dichloro-4-nitroaniline (I) which is industrially used as an intermediate of azo disperse dye is used as a starting material. An amino base of 2,6-dichloro-4-nitroaniline (I) is diazotized. By a reaction of substituting diazonium salt to halogen base, such as, Sandmeyer reaction, 2,6-dichloro-4-nitrohalobenzene (II), for example, 2,6-dichloro-4-nitro-iodobenzene (II-I) is obtained.



Similarly, by a reaction with copper bromide or copper chloride, 2,6-dichloro-4-nitro-bromobenzene (II-Br) or 1,2,3-trichloro-5-nitrobenzene (II-Cl) is obtained.

2,6-dichloro-4-nitrohalobenzene (II) is reacted with excess, 5-20 mole of aniline and alkali metal carbonate usually at a temperature of 150-200°C for a time of 5-20 hours (varies depending on the temperature), with an inactive solvent which is preferable for separation of reactant product of water, such as xylene.



(Herein, X is I, Br, Cl group.)

For this reaction, there are some differences due to types of X. For example, in the case where X is iodide, the reac-

# **SHUSAKU YAMAMOTO**

Your Ref.: CD01351

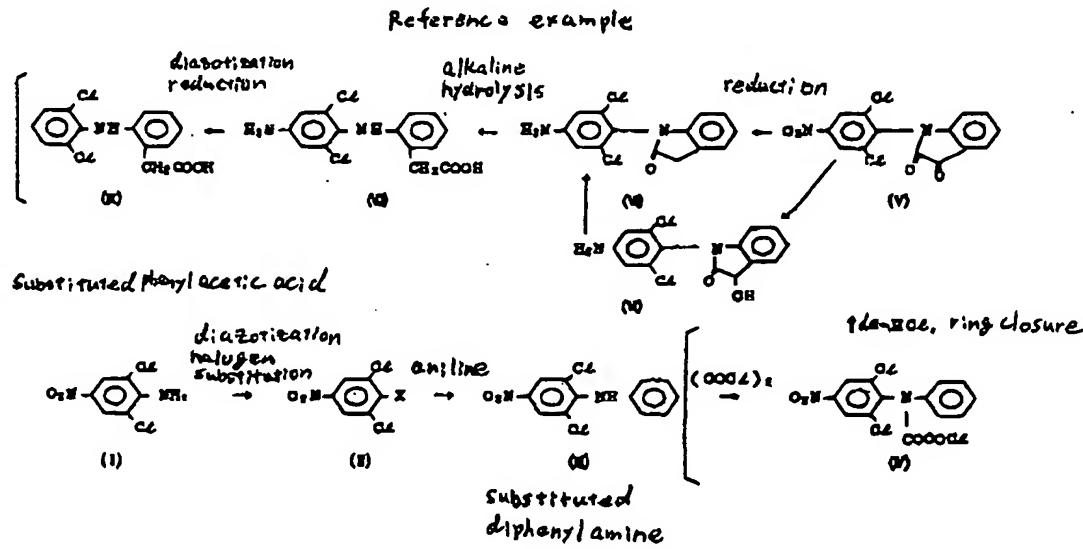
Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

tion tends to proceed quicker compared to the case where X is chloride.

From the reaction product, excess aniline and solvent is evaporated under a reduced pressure. The target compound and inorganic salt are extracted and separated with an aromatic hydrocarbon type solvent and water. The aromatic hydrocarbon type solvent is condensed at a reduced pressure. By performing distillation at a reduced pressure and recrystallization with ethanol, 2,6-dichloro-4-nitro-diphenylamine is obtained.

Now, a method for producing 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine will be described in Examples and a method for producing o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid from the compound will be described as Reference examples.

A production method of substituted diphenylamine according to the present invention and associated reactions are illustrated as follows.



**SHUSAKU YAMAMOTO****Your Ref.: CD01351****Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737****Example 1****(a) Synthesis of 2,6-dichloro-4-nitro-iodobenzene  
(II-I)**

38.5 g of sodium nitrite (0.56 mole) was added to 200 ml of concentrated sulfuric acid. Then, with a temperature maintained at 0°C, a solution of 103.5g of 2,6-dichloro-4-nitroaniline (I) (product of Tokyokasei) dissolved in 300 ml of concentrated sulfuric acid was added dropwise. Then, still maintaining this sulfuric acid solution at the temperature of 0°C, 200 ml of concentrated phosphoric acid was added little by little.

The reactant solution is poured onto about 2 kg of ice and filtered. A solution containing 100 g of potassium iodide and 300 ml of water was added to the filtrate in 30 minutes.

The resultant solution was extracted with benzene. The benzene layer was washed with aqueous sodium thiosulfate solution. Then, the benzene layer was concentrated to obtain 2,6-dichloro-4-nitro-iodobenzene.

**Yield: 91%**

IR absorption (peaks thereof) of the obtained compound is as follows.

1520, 1505, 1367, 1333, 1160, 1111, 907, 883, 806, 753, 733, 675, 475 ( $\text{cm}^{-1}$ )

**Property values      mp 150-151°C**

**SHUSAKU YAMAMOTO**

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

## (b) Synthesis of 1,2,3-trichloro-5-nitrobenzene (II-C1)

Concentrated sulfuric acid, sodium nitrite, and 2,6-dichloro-4-nitroaniline (I) are reacted in substantially similar manner as that of Example 1(a). In addition, copper chloride was reacted to obtain 1,2,3-trichloro-5-nitrobenzene.

Yield: 79%

IR absorption (peaks thereof) of the obtained compound is as follows.

3050, 1527, 1508, 1402, 1380, 1337, 1167, 1030, 902, 888, 810, 763, 733, 685, 582( $\text{cm}^{-1}$ )

Property values mp 69-70°C

## Example 2

## [Synthesis of 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III)]

A mixture of 63.6 g of 2,6-dichloro-4-nitroiodobenzene (II), 300 g of aniline, 40 g of xylene and 16 g of potassium carbonate, with a temperature maintained at 170°C, was under reflux for 5 hours with the water generated by the reaction being separated. Next, 16 g of additional potassium carbonate was added and the mixture was keep under reflux for 5 hours.

After reaction, by distillation at a reduced pressure, xylene and aniline were evaporated. Extraction was performed with toluene and water. The toluene layer was concentrated and distilled at a reduced pressure (180-188°C/0.7 mmHg). Furthermore, recrystallization was performed with ethanol.

**SHUSAKU YAMAMOTO**

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

Yield: 91%

Property values      mp 112-113°C  
                        bp 180-188°C / 0.7mmHg

Peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the obtained compound are as follows.

3340, 3080, 1592, 1572, 1525, 1500, 1455, 1328, 1303, 1140, 798, 748, 733, 684, 475

## Reference example 1

[Synthesis of 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V)]

57 g of 2,6-dichloro-4-nitrodiphenylamine (III) (0.2 mole) was dissolved in 250 g of oxalyl chloride. The reaction was performed for 2 days at room temperature, and then, for 2 hours under reflux. Next, excess oxalyl chloride was evaporated under a reduced pressure to obtain a viscous liquid. 30 ml of tetrachlorethane and 50 g of aluminum chloride were added thereto. The reaction was performed at room temperature overnight. Then, the resultant solution was poured into ice water and extracted with 1000 ml of chloroform. Then, the solvent was evaporated and recrystallization was performed with toluene.

Yield: 90%

IR absorption (peaks thereof) of the obtained compound (V) is as follows.

3100, 1757, 1737, 1612, 1548, 1448, 1470, 1392, 1362, 1348, 1305, 1190, 1143, 1092, 885, 842, 816, 749, 738, 460 ( $\text{cm}^{-1}$ )

**SHUSAKU YAMAMOTO****Your Ref.: CD01351****Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737****Property values mp 216-219°C****Reference example 2**

[Synthesis of 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII)]

50 g of 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V), 90 g of red phosphorus, 300 ml of 57% hydriodic acid, 200 ml of water and 300 ml of xylene were reacted for 16 hours under reflux. Under a reduced pressure, hydriodic acid and xylene were evaporated. The product was alkalinified and extracted with benzene. The extracted liquid was concentrated and recrystallized with benzene to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII).

**Yield: 92%**

IR absorption (peaks thereof) of the obtained compound is as follows.

3450, 3330, 1700, 1615, 1600, 1500, 1455, 1376, 1305, 1292, 1248, 1198, 1178, 1076, 810, 750, 637, 557 ( $\text{cm}^{-1}$ )

**Property values mp 202-210°C****Reference example 3**

[Synthesis of 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII)]

0.2 ml of hydrochloric acid was added to a mixture of 1.7 g of 1-(2,6-dichloro-4-nitrophenyl)indoline-2,3-dione (V), 6 g of iron powder, 30 ml of ethanol and 10 ml of water. The mixture was reacted for 4 hours under reflux. The product was filtered while being heated. The filtrate was con-

**SHUSAKU YAMAMOTO****Your Ref.: CD01351****Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737**

densed to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)-3-hydroxy-indolinone-2 (VI).

**Yield:** quantitative

Main peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the obtained compound are as follows.

3450, 3360, 1725, 1615, 1602, 1502, 1468, 1180, 1062, 842, 813, 752

A mixture of 20.5 g of obtained 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)-3-hydroxy-indolinone-2 (VI), 1 g of red phosphorus, 15 ml of 57% hydriodic acid and 4 ml of water was reacted for 10 hours at a reflux temperature.

After reaction, under a reduced pressure, hydriodic acid was evaporated. The resultant solution was cooled and extracted with 5% sodium hydroxide and benzene. The benzene layer was filtered, washed with water, and concentrated. Then, chromatography (TLC) separation was performed with acetone: hexane (1:1) to obtain 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII).

**Yield:** 80%

Main peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the obtained compound are as follows.

3430, 3330, 1700, 1615, 1600, 1500, 1465, 1376, 1305, 1292, 1248, 1198, 1178, 1076, 810, 750, 637, 557

**Property values** mp 203-210°C

**SHUSAKU YAMAMOTO****Your Ref.: CD01351****Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737****Reference example 4**

[Synthesis of Na of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)phenyl acetic acid (VIII)]

A mixture of 1.0 g of 1-(4-amino-2,6-dichlorophenyl)indolinone (VII), 20 g of sodium hydroxide, 100 ml of water, and 100 ml of ethanol was reacted for 4 hours under reflux.

The resultant product was condensed. As a methanol solution, chromatography (TLC) separation was performed and sodium salt of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid was obtained.

Main peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the obtained compound are as follows.

3370, 2920, 1700, 1618, 1602, 1588, 1500, 1482, 1382, 1270, 1250, 1068, 837, 800, 748, 618

**Reference example 5**

Synthesis of o-(2,6-dichloroanilino)phenyl acetic acid (IX)

(a) 20 ml of tetrahydrofuran was added to 20 g of amyl nitrite and the mixture was put under reflux. A solution of 1.00 g of sodium salt of o-(4-amino-2,6-dichloroanilino)-phenylacetic acid and 50 ml of tetrahydrofuran was added dropwise over 2 hours.

After dropping, the resultant solution was under reflux for another 3 hours, and then the reaction was stopped.

## SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-73737

A solvent and amylnitrite which has not reacted were evaporated under a reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of 80 ml of water and 100 ml of ether so that the pH value became 5.8. The ether layer was fractionated. Further, 0.3 g of sodium hydroxide dissolved in 80 ml of water was added to the ether layer, and water layer was fractionated. Then, the pH value of the water layer was adjusted to 5.8. Precipitated solid was extracted with ether, concentrated and dried.

Methanol was used as a developer and fractionation was performed by thin-layer chromatography. Thus, 0.48 g of powder was obtained.

IR, NMR, and melting point of this product match with those of o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid synthesized by a different method.

**Yield:** 54%

(b) Instead of 20 g of aluminum nitrite, 4.0g of ethyl nitrite was used. 0.52 g of powder of o-(2,6-dichloroanilino)phenylacetic acid was obtained.

**Yield:** 58%

Main peaks of IR absorption ( $\text{cm}^{-1}$ ) of the compounds obtained by the methods (a) and (b) are as follows.

3410, 3300, 2920, 1683, 1500, 1460, 1316, 1298, 1277, 1155, 933, 760, 738